

Nuovi farmaci pediatrici autorizzati in Europa nel corso del 2021

Antonio Clavenna

Laboratorio di Farmacoepidemiologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano

Nel corso del 2021 il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha approvato un totale di 91 nuovi medicinali, di cui 25 erano generici o biosimilari.

Dei 66 principi attivi di nuova autorizzazione, tredici (20%) avevano un'indicazione pediatrica: otto con indicazione d'uso fino dall'età prescolare, uno a partire dai 6 anni di età e quattro a partire dai 12 anni. Cinque medicinali (Bylvay®, EnE spryng®, Imcivree®, Skysona®, Voxzogo®) hanno ricevuto la designazione di farmaci orfani, in quanto utili per il trattamento di malattie rare.

Di seguito l'elenco dei farmaci approvati.

- **Bylvay®** (odevixibat) indicato per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva in pazienti di età pari o superiore ai 6 mesi. Odevixibat è un inibitore reversibile del trasportatore degli acidi biliari ileali. Questo farmaco agisce localmente nell'ileo distale diminuendo la ricaptazione degli acidi biliari e aumentandone l'eliminazione attraverso il colon, riducendo la concentrazione degli acidi biliari nel siero.
- **Evrysdi®** (risdiplam) indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale causata da mutazioni nel cromosoma 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di SMN2. Risdiplam interviene nel processo di trascrizione del gene SMN2, in particolare correggendo la fase di splicing (rimozione degli introni e unione degli esoni dell'RNA messaggero) e portando a una maggiore produzione di proteina SMN (Survival Motor Neuron) funzionale e stabile. Il deficit di questa proteina è collegato alla fisiopatologia dell'atrofia muscolare spinale che comprende la perdita progressiva dei motoneuroni e la debolezza muscolare.
- **Koselugo®** (selumetinib) indicato per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici e inoperabili in pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1 a partire dai 3 anni di età. Selumetinib è un inibitore selettivo della proteina chinasi attivata dal mitogeno (MEK 1/2): blocca l'attività di questa proteina e la via metabolica in cui è coinvolta. In questo modo interferisce con la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali.
- **Voxzogo®** (vosoritide) indicato per il trattamento dell'accondroplasia in pazienti di età ≥ 2 anni, le cui epifisi non siano chiuse. Vosoritide è un peptide natriuretico di tipo C modificato. Nei pazienti affetti da accondroplasia, la crescita dell'osso endocondrale è regolata negativamente a causa di una mutazione del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (FGFR3) che determina una sua iperattivazione. Il legame di vosoritide al recettore del peptide natriuretico B antagonizza l'azione di FGFR3, stimolando la crescita dell'osso endocondrale e favorendo la proliferazione e la differenziazione dei condrociti.

- **Voraxaze®** (glucarpidasi) indicato per ridurre concentrazioni plasmatiche di metotrexato in adulti e bambini (di età ≥ 28 giorni) con eliminazione ritardata di metotrexato o a rischio di tossicità. Glucarpidasi è un enzima batterico ricombinante che converte il metotrexato nei suoi metaboliti inattivi DAMPA e glutammato. Dal momento che DAMPA e glutammato sono metabolizzati per via epatica, glucarpidasi fornisce una via alternativa per l'eliminazione di metotrexato durante il trattamento con alte dosi nei pazienti con ridotta funzione renale.
 - **Imcivree®** (setmelanotide) è indicato per il trattamento dell'obesità per il controllo della fame negli adulti e nei bambini di età ≥ 6 anni con deficit di proopiomelanocortina o del recettore della leptina dovuti a mutazioni. La setmelanotide si lega al recettore della melanocortina-4, favorendo una sensazione di sazietà dopo il pasto.
 - **Enspryng®** (satralizumab) indicato per il trattamento di pazienti di età ≥ 12 anni con disturbi dello spettro della neuromielite ottica in pazienti con anticorpi contro la proteina acquaporina-4 (AQP4). Il satralizumab è un anticorpo monoclonale che blocca il recettore dell'interleuchina-6 e riduce il rischio di riacutizzazioni di malattia.
 - **Evkeeza®** (evinacumab) per il trattamento di pazienti adulti e adolescenti con età ≥ 12 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote. Evinacumab è un anticorpo monoclonale che si lega alla proteina Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3), coinvolta nel metabolismo lipidico, inibendone l'attività.
 - **Orladeyo®** (berotralstat) indicato per la prevenzione degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario in pazienti adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età. Berotralstat è un inibitore della callicreina plasmatica, che scinde il chininogeno ad alto peso molecolare, rilasciando bradichinina. Quest'ultima è un potente vasodilatatore che aumenta la permeabilità vascolare. Nei pazienti con angioedema ereditario la regolazione dell'attività della callicreina plasmatica è alterata, con un aumento incontrollato della sua attività e del conseguente rilascio di bradichinina.
 - **Oxbryta®** (voxelotor) indicato per il trattamento dell'anemia emolitica pazienti di età ≥ 12 anni affetti dalla malattia a cellule falciformi. Voxelotor impedisce la polimerizzazione dell'emoglobina S, aumentando la sua affinità per l'ossigeno.
- Tra i farmaci autorizzati dal CHMP c'era anche la terapia genica **Skysona®** (elivaldogene autotemcel) autorizzata per il trattamento di pazienti di età inferiore a 18 anni affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale precoce in assenza di donatori di cellule staminali ematopoietiche. L'azienda produttrice ha, però, successivamente ritirato la richiesta di autorizzazione.
- Infine, nel corso del 2021 il CHMP ha autorizzato due analoghi dell'ormone della crescita long-acting: **Lonapegsomatropin Ascendis Pharma®** (lonapegsomatropin) e **Ngenla®** (somatogon) indicati per il trattamento del ritardo di crescita dei bambini e degli adolescenti di età compresa tra 3 e 18 anni con deficit di ormone somatotropo, con somministrazione settimanale.
- In conclusione, i farmaci a uso pediatrico che sono stati autorizzati nel corso del 2021 sono prevalentemente per patologie rare o ultrarare, di utilizzo specialistico con possibilità di impiego estremamente specifiche.